

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pt}**PRIMAQUINE**[®]

Comprimés de phosphate de primaquine, USP

26,3 mg de phosphate de primaquine (équivalent à 15 mg de primaquine base)

Antipaludéen

sanofi-aventis Canada Inc
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval (Québec) H7V 0A3

Date de révision :
27 mai 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 226711

Version s-a 8.0 datée du 27 mai 2020

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Indications (1) 05/2020

Contre-indications (2) 05/2020

Posologie et administration, Posologie recommandée et modification posologique (3.2) 05/2020

Posologie et administration, Dose oubliée (3.4) 05/2020

Mises en garde et précautions (6) 05/2020

Mises en garde et précautions, Populations particulières (6.1) 05/2020

TABLE DE MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
3.1 Considérations posologiques	5
3.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
3.3 Administration	7
3.4 Dose oubliée.....	7
4 SURDOSAGE.....	7
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	8
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
6.1 Populations particulières.....	10
6.1.1 Femmes enceintes	10
6.1.2 Allaitement.....	11
7 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
7.1 Aperçu des effets indésirables	11
7.2 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques	11
7.3 Effets indésirables observés dans les essais cliniques (Enfants)	12
7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	12
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
8.1 Interactions médicament-médicament	12
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
9.1 Mode d'action	14

9.2	Pharmacodynamique.....	14
9.3	Pharmacocinétique.....	14
10	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
11	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
12	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
13	ESSAIS CLINIQUES	19
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PRIMAQUINE est indiquée dans la cure radicale (prévention de la rechute) du paludisme à *Plasmodium vivax* ou à *Plasmodium ovale*.

Il faut tenir compte des lignes directrices officielles sur l'utilisation appropriée des antipaludéens.

1.1 Enfants

Enfants exempts d'un déficit en G-6-PD (≥ 30 kg et capables d'avaler des comprimés) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de primaquine dans la population pédiatrique exempts d'un déficit en G-6-PD, pesant **30 kg** ou plus et capables d'avaler des comprimés ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants atteints d'un déficit léger ou modéré en G-6-PD (≥ 20 kg et capables d'avaler des comprimés) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de primaquine dans la population pédiatrique atteints d'un déficit léger ou modéré en G-6-PD, pesant **20 kg** ou plus et capables d'avaler des comprimés ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'efficacité et l'innocuité de la primaquine n'ont pas été évaluées chez les patients âgés atteints de paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*. Étant donné la fréquence accrue de la détérioration des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque, et des affections concomitantes ou de la polypharmacie chez les patients âgés, il est nécessaire de surveiller l'efficacité du traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables au sein de cette population de patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2 CONTRE-INDICATIONS

PRIMAQUINE est contre-indiquée :

- Chez le patient présentant une hypersensibilité à la primaquine, à ses ingrédients ou à tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des excipients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT.
- Chez le patient gravement malade, souffrant d'une maladie généralisée caractérisée par une tendance à la granulocytopenie, comme l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux, puisque la primaquine peut provoquer une leucopénie chez ces patients.

- Chez le patient recevant également d'autres médicaments potentiellement hémolytiques ou des dépresseurs des éléments myéloïdes de la moelle osseuse.
- La quinacrine semble potentialiser la toxicité des composés antipaludéens de structure voisine de celle de la primaquine. Par conséquent, l'utilisation de la quinacrine est contre-indiquée chez le patient recevant de la primaquine. De même, il ne faut pas administrer de la primaquine au patient qui a récemment reçu de la quinacrine, car la toxicité en sera accrue.
- Chez le patient présentant un déficit sévère en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PD).
- Chez la femme enceinte.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

La primaquine est recommandée seulement dans la cure radicale du paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* (pour la prévention de la rechute du paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale*), ou après un traitement suppressif au phosphate de chloroquine dans une région où le paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* est à l'état endémique.

Le patient subissant un accès de paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* ou dont les globules rouges sont infestés de parasites doit d'abord recevoir un traitement par un schizontocide sanguin pour détruire rapidement les parasites érythrocytaires et mettre fin à l'accès de paludisme. Il faut ensuite lui administrer du phosphate de primaquine pour éradiquer les parasites exo-érythrocytaires.

Lorsque la primaquine est utilisée pour la prévention d'une primo-infection retardée ou d'une rechute de paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* chez la personne ayant quittée une région où ces espèces plasmodiales sont endémiques, on débute généralement l'administration de cet agent soit durant les deux dernières semaines d'un traitement à la chloroquine ou à un autre agent antipaludéen approprié, soit immédiatement à la suite de ce genre de traitement.

Le statut G-6-PD des patients doit être utilisé pour guider l'administration de primaquine pour la prévention de la rechute.

3.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes

Adultes exempts d'un déficit en G-6-PD :

Adultes qui pèsent ≤ 70 kg :

- Souches sévissant dans les régions tempérées : administrer 1 comprimé de 15 mg (primaquine base) par jour pendant 14 jours;
- Souches sévissant dans les régions tropicales et associées à de fréquentes rechutes : administrer 2 comprimés de 15 mg (primaquine base), soit 30 mg par jour, pendant 14 jours.

Adultes qui pèsent > 70 kg :

- Administrer une dose quotidienne d'au moins 30 mg, quelle que soit la souche en cause, afin d'atteindre une dose totale de 3,5 à 7 mg/kg en l'espace de 14 jours (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Efficacité clinique / études cliniques).

Adultes atteints d'un déficit léger ou modéré en G-6-PD :

- Administrer 0,75 mg/kg de primaquine base une fois par semaine pendant 8 semaines (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) en veillant à ne pas utiliser une dose unitaire de plus de 45 mg.

Enfants

Enfants exempts d'un déficit en G-6-PD :

- La dose usuelle est de 0,25 à 0,5 mg/kg/jour pour 14 jours, l'objectif étant d'atteindre une dose totale de 3,5 à 7 mg/kg (primaquine base) (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Efficacité clinique / études cliniques).
- PRIMAQUINE ne convient pas aux enfants qui pèsent moins de 30 kg ni à ceux qui sont incapables d'avaler des comprimés.
- Il faut administrer 1 comprimé par jour pendant 14 jours aux enfants qui pèsent de 30 à 59 kg, quelle que soit la souche en cause.
- Il faut utiliser la dose recommandée chez l'adulte dans le cas des enfants et des adolescents qui pèsent ≥ 60 kg.

Enfants atteints d'un déficit léger ou modéré en G-6-PD :

- Administrer 0,75 mg/kg de primaquine base une fois par semaine pendant 8 semaines (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) en veillant à ne pas utiliser une dose unitaire de plus de 45 mg.
- PRIMAQUINE ne convient pas aux enfants qui pèsent moins de 20 kg ni à ceux qui sont incapables d'avaler des comprimés.

Poids corporel du patient	Dose administrée 1 fois par semaine, pour 8 semaines
20-39 kg	1 comprimé
40-59 kg	2 comprimés
≥ 60 kg	3 comprimés

Patients âgés :

Aucune étude n'a été menée précisément auprès de patients âgés. Étant donné la fréquence accrue de la détérioration des fonctions rénale, hépatique ou cardiaque, et des affections

concomitantes ou de la polypharmacie chez les patients âgés, il est nécessaire de surveiller l'efficacité du traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables au sein de cette population de patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Atteinte hépatique :

L'efficacité et l'innocuité de la primaquine n'ont pas été évaluées en cas d'atteinte hépatique. La primaquine est convertie en métabolites actifs par le foie, et on ignore si la présence d'une atteinte hépatique pourrait avoir une incidence sur son efficacité. Lorsque la primaquine est utilisée en cas d'atteinte hépatique, en particulier en cas d'atteinte hépatite grave, il faut surveiller l'efficacité du traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Atteinte rénale :

On n'a pas évalué l'innocuité de la primaquine chez des patients aux prises avec une atteinte rénale ayant reçu des doses répétées de cet agent. Lorsque la primaquine est administrée à de tels patients, en particulier ceux qui sont en proie à une atteinte rénale grave, il est essentiel de les surveiller en vue de déceler le moindre effet indésirable (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

3.3 Administration

Prendre la primaquine après un repas peut atténuer les douleurs ou les crampes abdominales associées à l'ingestion de ce médicament.

3.4 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise le plus tôt possible. Cependant, s'il est temps de prendre la prochaine dose, le schéma posologique régulier doit être repris. Une double dose ne doit pas être prise.

4 SURDOSAGE

Symptômes

Crampes abdominales, vomissements, jaunisse, douleurs épigastriques à type de brûlure, troubles du SNC (y compris céphalées et insomnie), troubles de l'appareil cardiovasculaire (y compris arythmie cardiaque et allongement de l'intervalle QT), méthémoglobinémie (mise en évidence par une cyanose), leucopénie ou leucocytose modérée, granulocytopénie et anémie. Risque d'hémolyse aiguë susceptible de revêtir une acuité particulière chez les patients atteints d'un déficit en G-6-PD.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La prise en charge du surdosage doit comprendre l'administration de charbon activé ou des tentatives appropriées pour évacuer la primaquine de l'estomac par vomissements ou lavage gastrique ainsi que le maintien des fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

On peut administrer du lactate de sodium par voie i.v. pour contrer l'effet dépresseur de la primaquine sur le cœur. L'entraînement électrosystolique peut être nécessaire.

Du chlorure d'ammonium en doses allant jusqu'à 12 g par jour peut être donné, par voie orale, pour augmenter l'excrétion urinaire.

Il faut traiter la méthémoglobinémie symptomatique à l'aide de 1 à 2 mg de bleu de méthylène par kg.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Comprimé, 26,3 mg phosphate de primaquine (équivalent à 15 mg de primaquine base)	Cire de carnauba, cellulose (microcristalline), lactose, stéarate de magnésium, encre noire Opacode S-1-177003 (contient de la gomme-laque, du propylène glycol, de l'alcool n-butyle, de l'oxyde de fer noir, de l'éthanol et du méthanol), Opadry blanc YS-1-7443 (contient de l'hypromellose, du polyéthylène glycol 400, du dioxyde de titane et du polysorbate 80), polyéthylène glycol 400, oxyde de fer rouge, amidon et talc. Sans gluten ni tartrazine.

Un comprimé pelliculé de forme convexe arrondie, de couleur rose, portant les caractères stylisés W et P97 à l'encre noire sur un côté et ne portant aucune marque sur l'autre côté contient : 26,3 mg de phosphate de primaquine USP (équivalent à 15 mg de primaquine base).

PRIMAQUINE est offert en flacons de 100.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration concomitante d'agents hémolytiques est à éviter chez tous les patients (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut recommander aux patients de cesser immédiatement d'utiliser PRIMAQUINE si des signes suggérant l'anémie hémolytique surviennent (comme l'urine devenant plus foncée, pâleur de la peau, essoufflement,

étourdissements et fatigue) et de communiquer immédiatement avec leur professionnel de la santé.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT

En raison de la capacité du médicament d'allonger l'intervalle QT, la prudence s'impose pour traiter les patients atteints de cardiopathie ou ayant des antécédents de dysrythmie ventriculaire, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie non corrigée ou de bradycardie (< 50 bpm), ainsi que dans l'usage concomitant de médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et SURDOSAGE).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certaines réactions indésirables (p. ex., étourdissements) pourraient diminuer la capacité à se concentrer et à réagir, et donc constituer un risque dans les circonstances où il importe de conserver cette capacité intacte (p. ex., lorsqu'on conduit un véhicule automobile ou fait fonctionner une machine).

Sang

De l'anémie, de la méthémoglobinémie et de la leucopénie ont été observées à la suite de l'administration de fortes doses de primaquine (voir la section SURDOSAGE). Par conséquent, il ne faut pas dépasser la dose recommandée. Il est aussi conseillé de faire des examens hématologiques de routine, notamment des numérations globulaires et des mesures de la concentration de l'hémoglobine, durant le traitement.

Anémie hémolytique et déficit en G-6-PD

En raison du risque d'anémie hémolytique chez les patients présentant un déficit en G-6-PD, on doit effectuer un test relatif à la G-6-PD avant d'administrer de la primaquine. De plus, il est conseillé de vérifier les signes vitaux des patients en vue de déceler tout signe clinique d'anémie grave ou de mesurer leur taux d'hémoglobine, et ce, avant l'instauration du traitement. En cas d'anémie grave, le test relatif à la G-6-PD et le traitement par la primaquine devraient être reportés jusqu'à ce que le patient se soit remis de son anémie afin d'éviter un faux diagnostic en raison de la réticulocytose.

On doit vérifier l'hématocrite et les taux d'hémoglobine avant l'instauration du traitement et effectuer un suivi étroit des paramètres hématologiques (p. ex., aux jours 3 et 8). En raison des limites des tests relatifs à la G-6-PD, les médecins doivent connaître le risque résiduel d'hémolyse, et un soutien médical approprié et un suivi doivent être disponibles afin de réduire le risque d'hémolyse. Une prudence toute particulière s'impose chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux d'anémie hémolytique.

En cas de déficit en G-6-PD léger ou modéré, la décision de prescrire de la primaquine doit reposer sur une évaluation des risques et des bienfaits du médicament; si on envisage d'administrer de la primaquine, il faut adapter le schéma posologique en conséquence (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et surveiller les paramètres hématologiques.

Méthémoglobinémie

La primaquine peut entraîner une élévation passagère du taux de méthémoglobine, qui peut atteindre jusqu'à 10 %, chez les patients qui ne présentent aucun facteur de risque (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Cette méthémoglobinémie peut être grave chez les patients qui ont un déficit en NADH (nicotinamide adénine dinucléotide) méthémoglobine-réductase ou qui utilisent un médicament susceptible d'induire une méthémoglobinémie (tel que la dapsons, ou un autre sulfamide; voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Dans de tels cas, une surveillance étroite des paramètres hématologiques s'impose.

Il faut conseiller à tous les patients de consulter un médecin immédiatement en cas d'apparition de signes de méthémoglobinémie (p. ex., coloration bleutée des lèvres ou des ongles).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Phénotypes CYP2D6

Selon des données non cliniques, l'activité de la primaquine dépend probablement de la formation de certains métabolites catalysée par la CYP2D6. Par conséquent, il se peut que le polymorphisme du gène codant pour la CYP2D6 se traduise par une variabilité de la réponse clinique à ce médicament.

Des données cliniques limitées indiquent que le taux d'échec thérapeutique a été plus élevé chez les métaboliseurs lents ou intermédiaires par la CYP2D6 que chez les métaboliseurs normaux ou rapides (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

En cas d'échec thérapeutique, après avoir vérifié le degré d'adhésion thérapeutique du patient, il peut être utile d'envisager de nouveau la possibilité que celui-ci utilise un inhibiteur de la CYP2D6 (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et d'évaluer son statut CYP2D6 dans la mesure du possible. Il faut prévoir un autre traitement dans le cas des métaboliseurs lents par la CYP2D6.

Santé sexuelle

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée chez l'humain à ce sujet.

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la primaquine durant la grossesse n'a pas été établie. L'administration de primaquine est contre-indiquée pendant la grossesse (même si la femme enceinte ne présente pas un déficit en G-6-PD, le fœtus pourrait en présenter un).

Les données précliniques montrent qu'il existe un risque potentiel de génotoxicité et de toxicité pour le développement de l'embryon et du fœtus. Bien qu'aucune conséquence n'ait été repérée sur le plan clinique, les données chez l'humain sont limitées.

Il faut informer les patients d'un risque potentiel de génotoxicité. Les patients doivent éviter la grossesse, et une contraception adéquate est recommandée, pendant le traitement et au cours de la période qui suit la fin du traitement de la manière suivante :

- chez les femmes traitées aptes à procréer, jusqu'à la fin du deuxième cycle ovulatoire suivant le traitement (c.-à-d. après deux menstruations);
- chez les hommes traités dont la partenaire pourrait tomber enceinte, pendant trois mois.

6.1.2 Allaitement

Après avoir administré de la primaquine à des femmes qui allaitaient des nourrissons âgés de plus de 1 mois dont le taux de G-6-PD était normal, on a mesuré de faibles concentrations de ce médicament dans le lait maternel et dans le plasma des nourrissons (selon les estimations, la dose absorbée par les nourrissons était inférieure à 1 % de la dose quotidienne, qui est de 0,5 mg/kg). Les données disponibles sur l'innocuité de la primaquine chez les nourrissons allaités sont très limitées.

Étant donné que la primaquine et ses métabolites peuvent provoquer des réactions indésirables hématologiques graves chez le nourrisson allaité, en particulier s'il a un déficit en G-6-PD, il faut décider soit d'interrompre l'allaitement, soit de retarder le traitement de la mère par PRIMAQUINE jusqu'à la fin de l'allaitement.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- L'anémie hémolytique est très fréquente chez les patients présentant un déficit en G-6-PD et elle peut être grave, voire mortelle, dans les cas où ce déficit est grave (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Chez les patients sans déficit en G-6-PD, une perte d'hémoglobine et une anémie hémolytique ont été rapportés avec une fréquence de < 0,1%.

7.2 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Méthémoglobinémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Troubles cardiaques :

- Allongement de l'intervalle QT

Troubles gastro-intestinaux :

- Douleur abdominale
- Nausée
- Vomissements
- Détresse épigastrique

Troubles cutanés et sous-cutanés :

- Prurit
- Éruption cutanée

7.3 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants)

Population pédiatrique

Le profil d'innocuité observé chez les enfants âgés de > 4 ans est semblable à celui établi chez l'adulte, si ce n'est que la fréquence des affections gastro-intestinales était plus élevée.

7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- En général, le taux de méthémoglobine est < 10 %, mais une méthémoglobinémie grave peut s'installer chez les patients qui ont certains facteurs de risque, tels qu'un déficit en NADH-méthémoglobine-réductase (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).
- Des cas de leucopénie ont été observés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus érythémateux (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Affections cardiaques :

- Les cas d'arythmie cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT sont principalement survenus lors de l'administration de fortes doses (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

Affections gastro-intestinales :

- Dans bien des cas, le fait de prendre le médicament à l'heure des repas suffit pour soulager les symptômes gastro-intestinaux (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Troubles du système nerveux :

- Étourdissements

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante de quinacrine (mépacrine) et de primaquine est contre-indiquée, puisqu'une toxicité accrue a été observée en cas d'administration concomitante de la quinacrine et de la pamaquine, une autre amino-8-quinoléine (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Il faut s'abstenir d'utiliser la primaquine en concomitance avec des agents hémolytiques ou des médicaments susceptibles d'induire une méthémoglobinémie (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans les cas où il est impossible d'éviter un tel traitement concomitant, une surveillance étroite des paramètres hématologiques est de mise.

La prudence s'impose si la primaquine est utilisée en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT, tels que les antiarythmiques de classe IA ou de classe III, certains antidépresseurs tricycliques, certains antipsychotiques, certains anti-infectieux, certains antipaludéens, en particulier l'halofantrine, et certains antiparasitaires (pentamidine) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur la primaquine :

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation concomitante de la primaquine et d'inhibiteurs puissants de la CYP2D6 (tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS]), puisque ces derniers pourraient influencer sur la formation des métabolites actifs de la primaquine (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

L'exposition à la primaquine a légèrement augmenté après l'administration de ce médicament en concomitance avec des inhibiteurs légers ou modérés de la CYP2D6 (tels que la chloroquine ou l'association artésunate-pyronaridine) ou des inhibiteurs légers ou modérés de la CYP3A (tels que l'association dihydroartémisinine-pipéraquine ou le jus de pamplemousse); cela dit, rien ne prouve que cette augmentation ait une portée clinique quelconque.

La présence de méfloquine, d'artéméther ou de quinine n'influe pas de manière significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la primaquine.

Effets de la primaquine sur d'autres médicaments :

La primaquine inhibe la CYP1A2; par conséquent, son utilisation en concomitance avec des substrats de cette isoenzyme, tels que la duloxétine, l'alosétron, les théophyllines ou la tizanidine, pourrait accroître le degré d'exposition à ces derniers. Comme les données en la matière sont limitées, il est impossible de prévoir dans quelle mesure la présence de primaquine influe sur les paramètres pharmacocinétiques des médicaments qui sont métabolisés par la CYP1A2. En somme, la prudence est de rigueur (en l'occurrence, une surveillance visant à déceler l'apparition du moindre effet indésirable s'impose) lorsque la primaquine est administrée en concomitance avec un substrat de la CYP1A2.

Les effets *in vivo* de la primaquine sur la pharmacocinétique des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) sont inconnus. Cela dit, les observations *in vitro* indiquent que la primaquine inhibe la P-gp. Par conséquent, elle risque d'accroître la concentration des substrats de la P-gp qui sont administrés en concomitance avec elle. Il faut donc user de prudence (c.-à-d. surveiller l'apparition d'éventuels effets indésirables) en cas d'administration concomitante de primaquine et de substrats de la P-gp dotés d'une marge thérapeutique étroite, comme la digoxine ou le dabigatran.

L'administration concomitante de la primaquine avec d'autres antipaludéens (chloroquine,

méfloquine, artéméther, association dihydroartémisinine-pipéraquine ou association pyronaridine-artésunate), l'association éthinylestrodiol-lévonorgestrel ou l'acétaminophène (paracétamol) n'a aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de ces produits.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

La primaquine est un anti-protazoaire de la classe des amino-8-quinoléines.

Le mode d'action de la primaquine n'a pas encore été complètement élucidé. Selon les principales hypothèses qui ont été avancées, la primaquine inhiberait les mitochondries des parasites latents et provoquerait un stress oxydatif secondaire à la formation de métabolites réactifs dans les cellules infectées.

9.2 Pharmacodynamique

Il a été établi que la primaquine est active contre les formes latentes de *P. vivax* et de *P. ovale*, c'est-à-dire les hypnozoïtes, et contre les formes exo-érythrocytaires primaires et secondaires de ces parasites, à savoir les schizontes et les schizogonies. Chez l'être humain, l'activité de la primaquine est probablement liée à celle de ses métabolites hydroxylés, dont la formation est catalysée par la CYP2D6 dans le foie, comme en témoignent les données recueillies sur des modèles de souris infectées par *P. berghei*.

En outre, la primaquine est active contre les formes exo-érythrocytaires primaires de *P. falciparum* et exerce des effets gamétocytocides sur tous les gamétocytes des espèces du genre *Plasmodium*, en particulier sur ceux de *P. falciparum*.

Rechute et résistance

Étant donné que la primaquine est rapidement éliminée de la circulation sanguine, il faut prévoir un traitement suffisamment long pour éradiquer les hypnozoïdes de *P. vivax* présents dans le foie.

Les rechutes du paludisme à *P. vivax* qui surviennent à la suite d'un traitement par la primaquine seraient attribuables à divers facteurs, tels que l'origine de la souche de *P. vivax*, la capacité à faire la distinction entre recrudescence, réinfection et rechute, le degré d'adhésion au traitement par la primaquine et le phénotype CYP2D6. Aucun marqueur génétique de résistance n'a été mis en évidence, ce qui permet de douter de l'existence d'une véritable résistance à la primaquine.

La prévalence des cas de rechutes fréquentes de paludisme à *P. vivax* peut varier au fil du temps et d'une région à une autre; par conséquent, il faut tenir compte des recommandations thérapeutiques locales et demander conseil à un expert au besoin.

9.3 Pharmacocinétique

Absorption :

La primaquine est absorbée rapidement (T_{\max} de 1 à 3 h) après son administration par voie orale,

puis sa concentration plasmatique diminue suivant une courbe monophasique. Elle a une grande biodisponibilité absolue (> 70 %). Sa concentration maximale (C_{max}) est d'environ 65 ng/mL après l'administration d'une dose unique de 15 mg, de 122 ng/mL après l'administration d'une dose unique de 30 mg et de 174 ng/mL après l'administration d'une dose unique de 45 mg.

Les effets des aliments sur la pharmacocinétique de la primaquine sont limités : chez des adultes bien portants, la prise d'une dose de 30 mg avec des aliments a été associée à une légère augmentation (26 % tout au plus) de la C_{max} moyenne de ce médicament et à une augmentation de moins de 15 % de l'aire sous la courbe de sa concentration en fonction du temps (ASC), comparativement à la prise de cette même dose à jeun.

Distribution :

La primaquine se lie aux protéines plasmatiques (principalement à l' α_1 -glycoprotéine acide). Son volume de distribution est élevé (environ 243 L).

Après avoir administré de la primaquine à des femmes (N = 21) qui allaitaient des nourrissons âgés de plus de 1 mois, on a mesuré de faibles taux de primaquine et de carboxyprimaquine dans le lait maternel et dans le plasma des nourrissons. En moyenne, ces nourrissons avaient ingéré 3 mcg/kg/jour de primaquine, soit l'équivalent de 0,6 % d'une dose quotidienne de 0,5 mg/kg administrée pendant 14 jours.

Métabolisme :

La primaquine subit une biotransformation importante. En principe, son principal métabolite circulant, la carboxyprimaquine, ne devrait pas être actif. Après l'administration d'une dose unique de primaquine, l'exposition plasmatique à la carboxyprimaquine est environ 30 fois supérieure à l'exposition à la primaquine.

In vitro, la primaquine est métabolisée par plusieurs isoenzymes : la CYP1A2, la CYP2C19, la CYP2D6, la CYP3A4 et la monoamine-oxydase A (MAO-A). Les trois principales voies métaboliques empruntées par la primaquine ont été mises en évidence :

- une désamination oxydative du groupement aminé terminal, qui contribue à la formation de la carboxyprimaquine médiée par la MAO-A; la carboxyprimaquine, quant à elle, est principalement métabolisée en un glucuroconjugué et en une quinone-imine, dont l'activité et la toxicité *in vivo* n'ont pas encore été complètement élucidées (on ne peut écarter la possibilité que la CYP2D6 intervienne dans la formation de cette quinone-imine de la carboxyprimaquine);
- une hydroxylation du noyau quinoléine médiée en grande partie par la CYP2D6, qui aboutit à la formation de métabolites hydroxylés dont on croit qu'ils contribuent à l'efficacité de la primaquine et à l'activité hémolytique de ce médicament (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE);
- une conjugaison directe de la primaquine, qui aboutit à la formation de glucuroconjugés.

La carboxyprimaquine est le seul métabolite de la primaquine qui a été surveillé dans le cadre des études pharmacocinétiques.

Études sur les interactions médicamenteuses

Effet d'autres médicaments sur la primaquine :

In vitro, la primaquine n'est considérée ni comme un substrat de la P-gp ou ni comme un substrat de la protéine de résistance au traitement du cancer du sein (BCRP).

Effet de la primaquine sur d'autres médicaments :

In vitro, la primaquine n'est pas susceptible d'inhiber les principales isoformes humaines de la MAO ni les principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) qui interviennent dans la biotransformation des médicaments, exception faite de la CYP1A2, ou à tout le moins elle n'est guère susceptible d'avoir de tels effets.

In vitro, la primaquine est susceptible d'inhiber la P-gp. On ne dispose d'aucune donnée *in vivo* en la matière.

Élimination :

La primaquine subit une biotransformation importante et elle n'est excrétée sous forme inchangée dans l'urine qu'en très faible quantité (moins de 4 % de la dose).

Son principal métabolite circulant, la carboxyprimaquine, qui est métabolisé lui aussi, n'est pas excrété dans l'urine. Après l'administration orale d'une dose de primaquine marquée au ¹⁴C, 64 % de cette dose ont été récupérés dans l'urine en l'espace de 143 heures (il n'y a pas de données sur l'élimination dans les fèces), ce qui permet de penser que l'excrétion urinaire est la principale voie d'élimination des autres métabolites de ce médicament.

La demi-vie terminale de la primaquine est d'environ 6 heures, et celle de la carboxyprimaquine, de 22 heures.

On n'a pas observé de bioaccumulation de la primaquine après l'administration de doses quotidiennes répétées de ce médicament. En revanche, la C_{max} et l' $ASC_{0-24 h}$ de la carboxyprimaquine étaient 1,7 fois plus élevées après 14 jours de traitement par la primaquine qu'après l'administration d'une dose unique de ce médicament.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la primaquine et celle de la carboxyprimaquine sont linéaires lorsque la dose de primaquine administrée est comprise entre 15 et 45 mg.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

Une analyse pharmacocinétique de population menée auprès d'une population pédiatrique limitée indique que chez les enfants qui pèsent > 15 kg, l'âge et le poids corporel n'ont pas eu d'effets majeurs sur les paramètres pharmacocinétiques de la primaquine lorsque les doses

administrées ont été corrigées en fonction du poids corporel.

Personnes âgées :

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de personnes âgées.

Sexe :

Rien ne prouve que le sexe influe sur la pharmacocinétique de la primaquine.

Polymorphisme génétique :

Déficit en G-6-PD

Il n'y avait pas de différence entre les paramètres pharmacocinétiques de la primaquine mesurés chez les patients présentant un déficit en G-6-PD et ceux mesurés chez les patients exempts d'un tel déficit.

Polymorphisme du CYP2D6

D'après les expériences menées sur des souris, l'activité de la primaquine dépend probablement de sa biotransformation en un ou plusieurs métabolites par la CYP2D6. Il se peut que le polymorphisme du gène codant pour la CYP2D6 se traduise par une variabilité de la réponse clinique à ce médicament (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie et Pharmacocinétique).

Origine ethnique :

Rien ne prouve que l'origine ethnique influe sur la pharmacocinétique de la primaquine.

Insuffisance hépatique :

On ne dispose d'aucune donnée chez les patients qui ont une atteinte hépatique. On ignore s'il existe un risque de bioaccumulation de la primaquine et de ses métabolites chez ces patients et si une atteinte hépatique pourrait influencer sur la formation des métabolites qui contribuent à l'activité pharmacologique de ce médicament.

Insuffisance rénale :

Il est ressorti d'études pharmacocinétiques sur l'administration de doses uniques de primaquine à des patients atteints d'une maladie rénale chronique de stade IV ou V que la C_{max} de la primaquine était (jusqu'à 1,7 fois) plus élevée que chez les sujets sains; mais aucune différence majeure n'a été mise en évidence en ce qui a trait à l'ASC ou à la demi-vie ($t_{1/2}$). On ignore si ces patients pourraient être exposés à un risque de bioaccumulation des métabolites de la primaquine qui sont principalement excrétés par voie rénale en cas d'administration de doses répétées de ce médicament.

10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

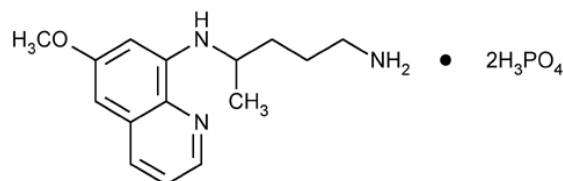
Nom propre : phosphate de primaquine

Nom chimique : (RS)-8-(4-Amino-1-méthylbutylamino)-6-méthoxyquinoline diphosphate

Formule moléculaire : $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

Masse moléculaire : 455,34

Formule de structure :



Propriétés

physicochimiques: Le phosphate de primaquine est un solide cristallin rouge orangé. Selon les normes de la pharmacopée, il est décrit comme « soluble » dans l'eau. La primaquine est un composé dibasique dont les valeurs de pKa sont 3,2 et 10,4. Le phosphate de primaquine possède un carbone chiral dans la chaîne latérale de la diamine et présente donc un stéréoisomérisme. Il existe sous forme d'énantiomères R (+) et S (-), mais seules les préparations contenant le mélange racémique sont disponibles dans le commerce. Aucun polymorphisme n'a été signalé pour le phosphate de primaquine.

13 ESSAIS CLINIQUES

Efficacité clinique / études cliniques

D'après les données témoignant de la vaste expérience clinique acquise avec la primaquine, qui ont été examinées dans le cadre de plusieurs méta-analyses sur son utilisation contre le paludisme à *P. vivax*, ce médicament a entraîné une cure radicale efficace des infections à *P. vivax* et à *P. ovale* (taux de cure des rechutes > 60 à 100 %) chez les patients qui l'ont reçu à raison de 15 à 30 mg par jour pendant 14 jours après avoir suivi le traitement schizonticide approprié. Les facteurs susceptibles d'influer sur l'efficacité de la primaquine sont les suivants : la dose totale, qui doit être administrée pendant une période de traitement suffisamment longue, le poids corporel du patient, le degré d'adhésion thérapeutique et la souche de *P. vivax* en cause.

Il faut viser une dose totale d'au moins 3,5 mg/kg de poids corporel (soit 0,25 mg/kg/jour) pendant les 14 jours de traitement pour éradiquer une infection par une souche qui sévit dans les régions tempérées, ce qui revient à administrer 15 mg de primaquine par jour pendant 14 jours pour un poids corporel moyen de 60 kg.

Dans le cas des souches de *P. vivax* qui sévissent dans les régions tropicales (Asie de l'Est et Océanie) et qui sont associées à de fréquentes rechutes, il faut viser une dose totale d'au moins 7 mg/kg de poids corporel (soit 0,5 mg/kg/jour) pendant les 14 jours de traitement, ce qui revient à administrer 30 mg de primaquine par jour pendant 14 jours pour un poids corporel moyen de 60 kg. Les patients qui pèsent plus de 70 kg sont exposés à un risque élevé d'échec thérapeutique lorsqu'ils reçoivent une faible dose de primaquine. Selon les données publiées sur un nombre limité d'études, il a fallu utiliser de plus fortes doses quotidiennes de primaquine (30 ou 45 mg par jour) chez ces patients pour atteindre la dose totale recommandée.

Données recueillies chez les enfants

Des études contrôlées à répartition aléatoire comportant un suivi d'au moins 8 semaines ont été menées auprès de plus de 600 patients, qui étaient pour la plupart des enfants âgés de > 5 ans et qui ont reçu pour la plupart (> 80 %) une dose quotidienne élevée de primaquine (0,50 mg/kg) suivant divers schémas thérapeutiques, en vue d'évaluer l'efficacité de ce médicament. Le profil d'efficacité observé chez les participants qui ont reçu la dose de 0,5 mg/kg pendant 14 jours (environ 140 patients) était semblable à celui observé chez l'adulte.

Patients porteurs d'un déficit en G-6-PD

Comme la dose totale de la primaquine est plus importante que la fréquence d'administration de ce médicament (effet de la « dose totale »), l'administration hebdomadaire (0,75 mg/kg par semaine pendant 8 semaines) permet d'atténuer le risque d'hémolyse chez les patients atteints d'un déficit en G-6-PD léger ou modéré tout en préservant l'efficacité du traitement.

Données non cliniques sur l'innocuité

Toxicité de doses répétées

Un certain nombre d'effets indésirables qui n'ont pas été observés lors des études cliniques ont toutefois été relevés dans le cas d'animaux chez lesquels le taux d'exposition à la primaquine se rapprochait de celui associé aux doses cliniques (taux d'exposition chez le macaque de Buffon et chez le rat qui étaient respectivement 9 fois et 1,9 fois supérieurs à celui associé à une dose de 30 mg chez l'humain, selon les estimations). Ces effets, qui sont décrits dans la suite de cette section, pourraient avoir une portée clinique. Lors des études de toxicité subchroniques de 28 jours, des modifications hépatiques et rénales de nature inflammatoire et dégénérative, une élévation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT) (multiplication par un facteur inférieur à 10), de phosphatases alcalines, de créatine phosphokinase et de lactate déshydrogénase, ainsi qu'une diminution de la glycémie à jeun ont été signalés. De plus, les examens histopathologiques ont mis en évidence des modifications de nature inflammatoire et dégénérative du muscle strié (notamment myocarde, diaphragme, muscles de la langue et muscles squelettiques) chez le rat. Une involution du thymus, ainsi qu'un œdème et une gliose du cortex cérébral ont été notés chez le macaque.

Enfin, une légère diminution de la numération plaquettaire a été observée chez le rat à un taux d'exposition à la primaquine inférieur à celui atteint chez l'être humain.

Génotoxicité

La primaquine est décrite dans la littérature comme étant un agent doté d'une faible génotoxicité, qui provoque des mutations génétiques et des cassures chromosomiques ou des cassures de l'ADN. Les publications en question font état de résultats positifs au test de mutation inverse sur des bactéries (test d'Ames) *in vitro* et à des tests *in vivo* ayant porté sur des rongeurs (test d'échanges de chromatides sœurs et test sur les aberrations chromosomiques au sein de cellules de moelle osseuse de souris, et tests sur les cassures d'ADN au sein de multiples organes chez le rat). Les données sur la génotoxicité obtenues *in vitro* ou chez les modèles de rongeurs sont évocatrices d'un risque de génotoxicité chez l'être humain.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur la primaquine.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Les données publiées sur la toxicologie pour la reproduction indiquent un risque de toxicité pour le développement embryo-fœtal. Lors des études menées chez le rat, des effets indésirables ont été observés chez les fœtus (anomalies viscérales, variations squelettiques, etc.) dont les mères avaient reçu des doses toxiques de primaquine.

Aucune étude de fertilité n'a été menée sur la primaquine; cela dit, on n'a observé aucun effet de ce médicament sur les gonades lors des études sur la toxicité de doses répétées.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**PRIMAQUINE**[®]

Comprimés de phosphate de primaquine USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **PRIMAQUINE** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PRIMAQUINE**.

Pourquoi PRIMAQUINE est-il utilisé?

PRIMAQUINE est utilisé pour :

- traiter certaines formes de malaria, et
- aider à prévenir une rechute.

Comment PRIMAQUINE agit-il?

PRIMAQUINE est un type de médicament appelé antipaludéen.

- Il est utilisé pour traiter la malaria en tuant le parasite dans le foie qui cause la malaria.
- Cela empêche l'infection de se poursuivre.

Quels sont les ingrédients de PRIMAQUINE?

Ingrédient médicamenteux : phosphate de primaquine

Ingrédients non médicamenteux : cire de carnauba, cellulose (microcristalline), lactose, stéarate de magnésium, encre noire Opacode S-1-177003 (contient de la gomme-laque, du propylène glycol, de l'alcool n-butyle, de l'oxyde de fer noir, de l'éthanol et du méthanol), Opadry blanc YS-1-7443 (contient de l'hypromellose, du polyéthylène glycol 400, du dioxyde de titane et du polysorbate 80), polyéthylène glycol 400, oxyde de fer rouge, amidon et talc. *Sans gluten ni tartrazine.*

PRIMAQUINE est offert sous la forme posologique qui suit :

Comprimés : 26,3 mg phosphate de primaquine (équivalent à 15 mg de primaquine base)

Ne prenez pas PRIMAQUINE si :

- vous êtes allergique :
 - au phosphate de primaquine, ou
 - à tout ingrédient de ce produit (voir **Quels sont les ingrédients de PRIMAQUINE**).
- vous souffrez d'une maladie qui cause la diminution des globules blancs, tels que la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé. Vous ne devez pas prendre PRIMAQUINE si vous souffrez d'une maladie généralisée en phase aiguë.
- vous prenez de la quinacrine ou en avez pris récemment. La quinacrine est un autre médicament antipaludéen.

- vous prenez des médicaments qui pourraient :
 - endommager les globules rouges, ou
 - nuire à la formation de nouveaux globules rouges.
- vous êtes atteint d'une maladie appelée déficit grave en G-6-PD (glucose-6-phosphate déshydrogénase). Il s'agit d'une maladie héréditaire des globules rouges, aussi connue sous le nom de favisme.
- vous êtes enceinte, pourriez être enceinte, ou prévoyez devenir enceinte. Vous ne devez PAS tomber enceinte pendant que vous recevez un traitement par PRIMAQUINE, ni pendant les **deux cycles menstruels** qui suivront son interruption.
 - Vous devez utiliser une contraception fiable pour vous assurer de ne pas tomber enceinte pendant votre traitement par PRIMAQUINE et pendant les deux cycles menstruels qui suivront son interruption.
- Vous êtes un homme et vous prévoyez concevoir un enfant. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent un traitement par PRIMAQUINE et pendant une période de **trois mois** après son interruption.
 - Vous devez utiliser une contraception fiable pour éviter de concevoir un enfant pendant votre traitement par PRIMAQUINE et pendant une période de trois mois après son interruption.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRIMAQUINE afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous souffrez, ou vous avez des antécédents familiaux de déficit en G-6-PD (également appelée favisme). PRIMAQUINE ne doit pas être utilisé lorsque vous avez un déficit grave en G-6-PD.
- Vous souffrez d'une maladie sanguine rare appelée déficit en nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) méthémoglobine réductase.
- Vous souffrez d'anémie. Ceci est un niveau de globules rouges inférieur à la normale.
- Vous souffrez d'anémie hémolytique. C'est une maladie dans laquelle les globules rouges sont détruits avant d'avoir atteint une longévité normale.
- Vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Vous avez plus de 65 ans.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. L'allaitement doit être interrompu pendant votre traitement par PRIMAQUINE, ou le traitement doit être retardé jusqu'à la fin de l'allaitement. Vous ne devez PAS allaiter pendant que vous prenez PRIMAQUINE.
- Vous présentez ou avez présenté
 - une maladie cardiaque
 - des battements cardiaques irréguliers
 - de faibles taux de magnésium ou de potassium dans le sang
 - une fréquence cardiaque au repos inférieure à 50 battements par minute

Autres mises en garde à connaître :

Avant de commencer à prendre PRIMAQUINE, votre professionnel de la santé vous fera passer un test sanguin pour déterminer si vous avez un déficit en G-6-PD. En effet, PRIMAQUINE peut provoquer la destruction des globules rouges (hémolyse) chez les personnes présentant un déficit

en G-6-PD. Il se peut que votre professionnel de la santé soit amené à ajuster votre traitement en fonction des résultats de ce test.

Il est possible que votre professionnel de la santé vous fasse subir des tests sanguins avant et pendant le traitement afin de vérifier que vos globules rouges ne présentent aucune anomalie.

Cessez immédiatement de prendre PRIMAQUINE et communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez : urine foncée, pâleur de la peau, étourdissements, confusion, fatigue, sensation de tête légère ou essoufflement. Ce sont des signes d'anémie hémolytique.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vos lèvres ou vos ongles prennent une coloration bleutée, car il s'agit de signes d'altération des globules rouges (méthémoglobinémie).

Conduite ou utilisation des machines : PRIMAQUINE peut causer des étourdissements. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet PRIMAQUINE a sur vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PRIMAQUINE :

- quinacrine. PRIMAQUINE ne doit pas être utilisé avec la quinacrine.
- médicaments capables de détruire ou d'altérer les globules rouges ou encore de nuire à la formation des globules rouges ou des globules blancs, tels que certains anti-infectieux (sulfamides, dapsonne, cotrimoxazole, quinolones), les médicaments destinés au traitement du cancer, la colchicine, le bleu de méthylène, la pénicillamine et les sels d'or. PRIMAQUINE ne doit pas être utilisé avec ces médicaments.
- médicaments qui sont connus pour leur capacité à influencer sur le rythme cardiaque :
 - notamment médicaments utilisés en cas d'anomalies du rythme cardiaque :
 - antiarythmiques tels que :
 - la quinidine
 - l'hydroquinidine
 - le disopyramide
 - le sotalol
 - le dofétilide
 - l'ibutilide
 - l'amiodarone
 - médicaments utilisés pour traiter la dépression :
 - antidépresseurs tricycliques tels que :
 - l'amitriptyline
 - l'imipramine
 - médicaments utilisés pour traiter les troubles de la santé mentale : antipsychotiques
 - médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes :
 - antibiotiques de la classe des macrolides, tels que :

- l'érythromycine
- antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, tels que :
 - la moxifloxacine
- autres médicaments utilisés pour le traitement de la malaria (halofantrine plus particulièrement)
- médicaments utilisés pour le traitement d'autres types d'infections : pentamidine.
- médicaments utilisés pour le traitement de la dépression appartenant à la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), tels que la fluoxétine ou la paroxétine.
- digoxine (traitement des maladies cardiaques), dabigatran (prévention de la formation de caillots sanguins), théophyllines (traitement des troubles respiratoires), alosétron (traitement des vomissements) et tizanidine (traitement de troubles neurologiques).

Comment prendre PRIMAQUINE?

Prendre PRIMAQUINE après un repas peut aider à atténuer les maux de ventre ou les crampes.

Dose habituelle :

Prenez PRIMAQUINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Consultez votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr. Pour que votre traitement fonctionne, vous devez prendre votre médicament aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le demande.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de PRIMAQUINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les symptômes qui indiquent que vous pourriez avoir pris une trop grande quantité de PRIMAQUINE comprennent, entre autres, les suivants : crampes abdominales, vomissements, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, brûlures d'estomac, problèmes cardiaques (y compris du rythme cardiaque), coloration bleutée de la peau, fatigue, difficulté à respirer, essoufflement, confusion, sensation de tête légère, étourdissements, difficulté à dormir, pâleur de la peau.

Dose oubliée :

Si vous manquez une dose de PRIMAQUINE, prenez-la dès que possible. Toutefois, s'il est temps pour votre prochaine dose, ne prenez pas deux doses. Continuez votre horaire habituel jusqu'à ce que vous ayez fini de prendre toutes vos pilules.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRIMAQUINE?

En prenant PRIMAQUINE, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section « **Autres mises en garde à connaître** ».

Les effets secondaires peuvent inclure : nausée, vomissements, démangeaisons, crampes d'estomac, anémie (réduction du nombre de globules rouges), brûlures d'estomac, éruption cutanée, étourdissements, faibles taux de globules blancs.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Anémie hémolytique (réduction des globules rouges qui se traduit par un déficit en globules rouges) : urine foncée, pâleur de la peau, essoufflement, étourdissements et fatigue			X
Méthémoglobinémie (altération des globules rouges) : coloration bleutée des lèvres ou des ongles		X	
Anomalies du rythme cardiaque : rythme cardiaque irrégulier		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable n'est pas mentionné ci-dessus, ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou • Téléphonant sans frais 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation

Conserver entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de PRIMAQUINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); sur le site du fabricant, www.sanofi.ca, ou vous pouvez l'obtenir en composant le 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 27 mai 2020